ITEM 247 : NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

Fiche réalisée en priorisant les informations/rangs provenant de la fiche LiSA > Collège de Néphrologie > Endocrinologie

Néphropathie diabétique = **1ère cause** d'insuffisance rénale terminale (25-50% arrivent en IRCT), DT2 dans > 90% des cas
- Incidence en **augmentation**, liée à l'augmentation d'incidence du diabète et à l'allongement de la survie des diabétiques

Physiopathologie

L'hyperglycémie entraîne une atteinte rénale via 2 mécanismes :
- **Produits de glycation** formés par l'interaction du glucose avec les groupements amines des protéines → **produits de glycation simples** (réversible par amélioration du contrôle glycémique) puis **avancés** (**AGE**, irréversible) en cas d'hyperglycémie prolongée : altération de fonction, propriétés pro-inflammatoires
- **Vasodilatation rénale** favorisant l'augmentation du DFG → **hyperfiltration**, avec ↗ pression capillaire glomérulaire
- Modifications morphologiques : **prolifération mésangiale**, **expansion matricielle**, **épaississement de la MBG**

→ **L'HTA et la protéinurie** jouent un rôle important dans la **progression** de l'atteinte rénale

Effet des IEC/ARA2
- Effets **hémodynamiques** : ↘ PA, ↘ pression intra-glomérulaire, ↗ flux sanguin rénal
- Effets **rénaux** : ↘ la protéinurie (de 45% en moyenne), effet natriurétique et inhibition des effets non hémodynamique de l'angiotensine II (prolifération, hypertrophie, synthèse de cytokines, facteurs de croissance, expansion de la matrice mésangiale)
- **Inhibition** : TGF, activation macrophagique, prolifération et migration

Evolution

Diabète type 1

Stade 1	Au diagnostic	**Hyperfiltration glomérulaire** **Hypertrophie rénale**
Stade 2	En 2 à 5 ans	= **Silencieux, Microalbuminurie A2 intermittente**
Stade 3	En 5 à 10 ans	= **Néphropathie débutante** : **Microalbuminurie A2** (↗ de l'excrétion urinaire d'albumine > 30 mg/24h) : 25% des patients après une dizaine d'années PA normale ou HTA
Stade 4	En 10 à 20 ans	= **Néphropathie avérée :** **Albuminurie A3** > 300 mg/j : protéinurie détectable à la BU **HTA** dans 75% des cas **Syndrome néphrotique** dans 10% des cas Progression rapide de **l'insuffisance rénale**
Stade 5	> 20 ans	= **Insuffisance rénale terminale**

Diabète type 2
- Dans la majorité des cas **au diagnostic** : HTA, microalbuminurie, voire protéinurie ou insuffisance rénale
- Progression identique au diabète de type 1, avec des lésions vasculaires rénales plus importantes (**néphropathie mixte** associant néphropathie vasculaire et diabétique)

Dépistage

Micro-albuminurie (= Albuminurie A2)
= Augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine **> 30 mg/24h** (indétectable à la BU)
- Dépistage : mesure du **rapport albumine/créatinine (A/C)** sur les urines du matin
- Diagnostic si rapport A/C > 3 mg/mmol (ou > 30 mg/g) : **mesure d'albuminurie sur 24h**, confirmée sur 2 prélèvements successifs
- Le délai entre l'apparition de la micro-albuminurie et la protéinurie est compris entre 2 et 5 ans

→ Diabète de type 1 : prédit la progression vers une néphropathie diabétique

→ Diabète de type 2 : facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire le plus important ++++, et prédit la progression de la néphropathie diabétique

Surveillance initiale puis annuelle
- Mesure de PA, dosage de la **créatinine plasmatique** avec **estimation du DFG** par formule MDRD
- **Recherche ± quantification d'une microalbuminurie** :
  . DT1 : après 5 ans puis 1/an
  . DT2 : dès le diagnostic puis 1/an

Diagnostic

Signes néphrologiques
- Succession :
  . **Microalbuminurie A2**
  . **Protéinurie A3** ± **HTA** dans 75% des cas ± **syndrome néphrotique** dans 10% des cas
  . **Insuffisance rénale**
- Habituellement **sans hématurie**
- **Reins de taille normale** ou **légèrement augmentées** lors de l'IRC terminale

→ Dans le diabète de type 2 : **l'HTA précède la néphropathie**

Durée d'évolution
- **DT1** : après 5 ans d'évolution, en moyenne de 10 à 15 ans
- **DT2** : possible dès le diagnostic de diabète

Signes associés
- **Mauvais contrôle glycémique** sur une longue période
- **Rétinopathie diabétique** : constante dans le DT1 et 75% des cas dans le DT2 en cas de néphropathie (si néphropathie sans rétinopathie chez un DT1 -> chercher une autre cause que le diabète)
- **Complications macroangiopathiques** : surtout dans le diabète de type 2
- Autres complications du diabète : **neuropathie, gastroparésie…**

<table>
<tr><td rowspan="4">Diagnostic</td><td rowspan="4">Ponction biopsie rénale</td><td colspan="3">= Indiquée seulement si doute sur la nature diabétique de la néphropathie, si non typique :
- Diabète de type 1 récent < 5 ans
- Hématurie
- Protéinurie ou insuffisance rénale rapidement progressive
- Absence de rétinopathie diabétique
- Signes extra-rénaux non liés au diabète
- Risque de myélome</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Résultats</td><td colspan="2">- Stade 1 : épaississement des membranes basales glomérulaires visible en ME
- Stade 2 : expansion mésangiale
- Stade 3 :
. Poursuite d'expansion mésangiale
. Nodules extra-cellulaires de Kimmeltsiel-Wilson dans au moins 1 glomérules
- Stade 4 : Glomérulosclérose globale (> 50 des glomérules)
<u>→ Jamais de lésion proliférative</u></td></tr>
<tr><td>Diabète de type 2</td><td>- Atteinte rénale beaucoup plus hétérogène
- 1/3 des patients développent isolément des lésions caractéristiques
- 1/3 des patients ont des lésions vasculaires prédominantes, type néphroangiosclérose
- 1/3 des patients n'ont pas d'atteinte diabétique, mais une autre néphropathie coïncidente ou surajoutée</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>Diagnostic différentiel</td><td colspan="4">- Devant des nodules mésangiaux à la biopsie rénale : dépôts d'amylose (coloration rouge Congo), ou plus rarement syndrome de Randall (dépôt de chaînes légères) ou glomérulonéphrite membrano-proliférative lobulaire
- Devant un syndrome néphrotique profond ou avec hématurie associée : glomérulonéphrite extramembraneuse non rare chez le diabétique (rôle favorisant), devant faire évoquer un lupus chez un DT1 ou une néoplasie chez un DT2
- Devant des kystes rénaux : syndrome « kystes rénaux-diabète » ou syndrome RCAD = mutation TCF2, autosomique dominante, devant être évoqué en cas de kystes rénaux et diabète type MODY 5, à tout âge
- Devant une HTA résistance : maladie rénovasculaire unilatérale (échographie rénale, angio-IRM)
- Devant une insuffisance rénale progressive :
. Maladie réno-vasculaire bilatérale (IRC ischémique, parfois OAP flash)
. Obstruction urinaire sur atteinte neurologique vésicale avancée</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Complications</td><td>Sténose de l'artère rénale</td><td colspan="3">= Prévalence de 10 à 50% : particulièrement fréquente chez les diabétiques de type 2
- Facteurs prédisposant : homme, tabac, protéinurie, réduction de la fonction rénale (DFG < 60)</td></tr>
<tr><td>Hyperkaliémie</td><td colspan="3">= Secondaire à un hypoaldostéronisme-hyporéninisme : fréquente, même en présence d'une réduction modérée de la fonction rénale
- Généralement contrôlée par régime et Kayexalate®/ Resikali®</td></tr>
<tr><td>Au stade d'IRC préterminale</td><td colspan="3">= Symptômes urémiques : peuvent être similaire et aggraver ou simuler une complication du diabète
- Nausées/vomissements aggravant ou simulant une gastroparésie
- Neuropathie diabétique (périphérique + végétative)
- Iatrogène : exacerbation de l'hypotension orthostatique par neuropathie végétative</td></tr>
<tr><td>Prévention</td><td colspan="4">- Précocité de la prise en charge +++
- Contrôle glycémique optimal :
. HbA1c < 6,5% en début d'évolution
. < 7% en cas de MRC
. < 7,5 % en cas de MRC avec comorbidités cardiovasculaires ou risque hypoglycémique
. 7,5 à 8,5 % en cas de MRC chez sujets âgés polypathologiques (HSA 2021)
- Antihypertenseur si HTA : privilégier les IEC ou ARA2, objectif < 140/90 en l'absence de microalbuminurie
- Arrêt du tabac : ↘ de 30% le risque de survenue et d'aggravation d'une microalbuminurie</td></tr>
<tr><td rowspan="4">TTT</td><td rowspan="3">Néphropathie diabétique</td><td colspan="3">= Indiquée dès que l'albuminurie ≥ 30 mg/24h (même chez le sujet normo-tendu)</td></tr>
<tr><td>IEC ARA2</td><td colspan="2">= IEC en 1ère intention, ARA2 si intolérance aux IEC (<u>double blocage non recommandé</u>)
- Précautions :
. Recherche d'une sténose de l'artère rénale chez le diabétique de type 2 en cas d'HTA résistante
. Surveillance biologique de la kaliémie et créatininémie
- Cible tensionnelle < 130/80 mmHg dès que microalbuminurie
- Cible de protéinurie < 0,5 g/24h si macro-albuminurique
- Cible d'albuminurie < 30 mg/j si micro-albuminurique</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">- En cas d'HTA non contrôlée : favoriser un diurétique (effet anti-protéinurique associé)
- Régime hyposodé modéré (5-6 g/j) et normo-protéique (0,8 g/kg/j)
- Inhibiteur de SGLT2 (Gliflozines) : Recommandé en 1ère intention avec la Metformine en cas de DT2 avec MRC (effet néphroprotecteur et antiprotéinurique) limité aux DFG > 20 mL/min)
- PEC cardiovasculaire : statine, aspirine, arrêt du tabac</td></tr>
<tr><td>Insuffisance rénale terminale</td><td colspan="3">- Epuration extrarénale = indication souvent précoce, dès DFG < 15 ml/min
- Pose d'un accès vasculaire (fistule artérioveineuse de préférence) dès DFG à 20-25 mL/min
- Transplantation rénale (DT2) ± pancréas (DT1 < 45-50 ans sans complication coronarienne sévère)
→ Pronostic moins bon que les patients non diabétiques, essentiellement par complication cardiovasculaire associée</td></tr>
</table>

TTT	Intervention d'un néphrologue	L'intervention du **néphrologue est nécessaire** : - En cas de **doute** diagnostique, - En cas **d'albuminurie** (> 300 mg/j ou 300 mg/g de créatininurie) malgré le traitement symptomatique, - En cas **d'HTA non contrôlée** (recherche de sténose de l'artère rénale et indication spécialisée de désobstruction), - En cas de **déclin rapide** du DFGe **(> 5 mL/min/an**), - Ou en cas de DFGe (CKD-EPI) **inférieur à 45 mL/min**.